



Posudek doktorské disertační práce Ing. Jitky Řezníčkové **Nanomechanika biomembránových inkluzí.**

Disertační práce se věnuje problematice interakce nanočástic s biologickou membránou. S tím jak roste používání nanočástic v průmyslu a zdravotnictví, je lidské tělo vystaveno větší dávce nových inženýrských nanočástic. Nanočástice se snadno rozptýlí ve vzduchu a vzhledem k jejich velmi malé velikosti mohou být vdechovány. Nanočástice se nacházejí v pesticidech, potravinářských výrobcích a roste jejich použití v kosmetice a jiných výrobcích pro osobní hygienu. Zdrojem nanočástic v lidském těle jsou zdravotnické implantáty, ze kterých se uvolňují nanočástice v důsledku jejich opotřebení a můžeme je vpravit přímo do těla jako nanomedicínské preparáty. Na rozdíl od přírodních materiálů, na které dokážou přirozené bariéry těla reagovat, na nové nanomateriály se buňky těla nedokážou přizpůsobit a tyto materiály mohou představovat zdravotní riziko. Proto je nutno poznat základní mechanismy interakce nanočástice a lidského těla, zejména vzhledem k jeho základní stavební jednotce - buňce. Autorka ukazuje v seznamu literatury, že existuje řada publikací o interakcích nanočástic a buněk, ale správně uvádí, že neexistuje podrobný fyzikálně-chemický popis relevantních nepříznivých výsledků týkajících se chování *in vivo*. Předložená disertační práce se proto věnuje problematice interakce nanočástic a obalu buňky. Protože je biologická membrána místem prvotního kontaktu, považují téma doktorské disertační práce za vhodně zvolené a s ohledem na rozvoj nanoprůmyslu a zvyšování počtu umělých nanočástic za vysoce aktuální.

Práce je strukturována logicky a odpovídá standardům vědecké práce. V první části se autorka věnuje přehledu literatury a uvádí základní předpoklady modelování vztahu nanočástice a biologické membrány. Kladně hodnotím, že autorka si v této části zachovala odborný nadhled a neskouzla k rutinnímu popisu jednotlivých typů nanočástic, případně metod jejich produkce. Kromě přehledu matematických modelů interakce jsou zde uváděny také výsledky vybraných experimentálních studií. Vše autorka pečlivě dokumentovala odkazy na současnou vědeckou literaturu. Dále uvádí, že dosavadní numerické modely řeší primárně obalování nanočástice membránou, zatímco z experimentálních dat plyne také možnost penetrace nanočástice do membrány. K tomuto problému zatím neexistuje relevantní matematický model, kromě jednoduchého analytického modelu interakce jedné kulové nanočástice se značně idealizovanou geometrií povrchu membrány. Cíle práce navazují na současný stav poznání a jasně definují oblast výzkumu. Hlavním cílem disertační práce bylo objasnit mechanismus interakce mezi zabudovanou nanočásticí a membránou s ohledem na mechanické vlastnosti membrány a geometrii nanočástice. Autorka ve své práci přímo definuje tři specifické cíle práce: (i) popsat vliv mechanických parametrů membrány pro stanovení kritické velikosti nanočástice zabudované do hydrofobního jádra biomembrány, (ii) vysvětlit mechanismus interakcí zprostředkovaných membránou při vzájemném působení dvou nanočástic, (iii) vytvořit matematický model a na jeho základě popsat vliv tvaru nanočástic na jejich zabudování do biologické membrány na základě matematického modelu. Základním předpokladem pro tento výzkum byla pro autorku stabilita komplexu nanočástice a biologické membrány určená minimem celkové deformační energie.

Hlavní náplní 4. kapitoly - Metody je popis matematického modelu, neboť vzhledem k rozměrům biologické membrány byl pro porozumění interakcím zvolen teoretický přístup založený na matematickém modelování. Velmi zajímavá část této kapitoly je úvod, kde autorka výstižně analyzuje základní předpoklady interakce nanočástice a membrány. V této oblasti autorka dále vychází ze standardního popisu membrány jako skořepiny, kde celková deformační energie je

definována jako funkce druhé mocniny křivosti. Obdobný popis můžeme najít také v teorii nosníků. Je otázkou, nakolik se jedná o relevantní model, protože samotná membrána je složena z anizotropních polymerů, u kterých se standardně používá nelineární model. Kromě ohybové teorie uvažuje autorka také energii interakce a energii deformace řetězců. Dále popisuje již publikovaný model ideální geometrie. Z textu je patrné, že autorka samostatně odvodila daný model a poukazuje na nedostatky v původní interpretaci modelu. Tento model následně aplikuje také pro cylindrickou nanočástici. Pro sférickou nanočástici využívá autorka popis v axisymetrické geometrii. Vzhledem ke geometrii problému se jedná o přípustné zjednodušení.

Za významný vědecký přínos považuji autorčino odvození algoritmu minimalizace celkové potenciální energie. Jedná se o nový přístup, který je založen na pozorování jevu fluktuací v membráně. Tento přístup tak můžeme bez problémů označit jako biomimetický. Autorka svůj původní algoritmus srovnává s algoritmem kvadratického programování. Z publikací autorky je vidět, že vývoj původního algoritmu a jeho numerická implementace nebyla jednoduchá a z jednotlivých publikovaných výsledků je patrná snaha o postupné zlepšování celkového modelu. Autorka názorně prezentuje tento algoritmus ve formě vývojových diagramů. Kladně hodnotím snahu o transparentnost postupů a výpočtů, kde práce obsahuje veškeré informace nutné k opakovatelnosti postupů.

Podstatnou částí práce jsou výsledky. Je třeba ocenit, že práce se nesnaží čitatele zahrnout množstvím grafů, ale autorka vhodně vybrala grafy, které reprezentují základní dosažené poznatky. V oblasti prezentace výsledků je vidět velkou invenci autorky, která pro znázornění jevů využívá různé grafické metody, od jednotlivých tvarů membrány, až po relativně komplexní grafy. Z technického pohledu práce obsahuje také verifikaci použitých metod pomocí porovnání se stávajícími výsledky, nebo studii citlivosti a konvergence. Studium interakce dvou nanočástic je zajímavá i z pohledu energetického, kde autorka na základě modelu předpověděla existenci energetické bariery umožňující současný výskyt dvou stavů nanočástic. Podobně studie vlivu tvaru nanočástice ukazuje na biologickou významnost tyčinkovité geometrie nanočástice. Uvedené výsledky autorka srovnává s publikacemi v literatuře, kde cituje, jak v předchozí době uvedené modely, tak i relevantní experimentální studie.

Z formálního hlediska je doktorská dizertační práce velice pečlivě zpracována v přehledné formě. Dokumentující grafy jsou vhodně vybrány, jsou jasně čitelné a názorně reprezentují jednotlivé vlivy. Na rozdíl od publikací autorky v práci došlo k sjednocení značení, což taky přispívá k lepší orientaci. Bibliografické citace jsou uvedeny v souladu s citačními standardy a rozsah citovaných zdrojů je dostatečný. Kladně hodnotím, že v úvodu práce uvedla autorka použitou symboliku a seznam zkratk, což přispívá k rychlé orientaci čtenáře disertační práce. K práci náleží také kvalitně zpracované přílohy, které umožní případné opakování provedeného výzkumu.

Práce má velký potenciál v oblasti praktické aplikace, protože vysvětluje základní mechanismy interakce nanočástice s biologickou membránou. Po následující experimentální verifikaci je možné pak využít navržený model pro predikci toxicity nanočástice dané velikosti, koncentrace a tvaru. Tento způsob vývoje nových materiálů „in silico“, je zejména v oblasti nanotechnologií vyžadován, protože povede k snížení zdravotního rizika, omezení klinického testování a celkovému zefektivnění procesu přípravy nových nanomateriálů.

Dotazy k dizertační práci:

1. V práci uvažujete relativně jednoduchou deformační energii v ohybu, která vychází z lineární elasticity. U polymerů je známo, že mají typicky nelineární elasticitu. Je možné to zahrnout do modelu a má význam ji uvažovat?
2. Která ze dvou stavů nanočástice znázorněných na obr. 5.13 je pro buňku nebezpečnější?
3. Proč v modelu Wi a kol, 2008 vychází vyšší hodnoty energie než ve Vašem modelu?

Závěr.

Doktorská disertační práce má velmi dobrou vědeckou úroveň s přínosem pro objasnění interakce nanočástice s biologickou membránou jako základní bariérou živočišné a rostlinné buňky. Významným vědeckým výsledkem práce je odvození vztahů pro popis deformační energie a odvození vlastního algoritmu její minimalizace za podmínek udržení kontinuity biologické membrány. Vysoce oceňuji po odborné stránce přehlednost a kvalitní zpracovatelskou úroveň předložené doktorské disertační práce. Lze konstatovat, že stanovené cíle doktorské disertační práce byly splněny na vysoké odborné úrovni s odvozením konkrétních vědeckých závěrů, které jsou zejména prezentovány v 5. kapitole - kVýsledky a v 6. kapitole - Diskuze doktorské disertační práce. V závěru své práce autorka výstižně shrnuje zásadní myšlenky a výsledky svého výzkumu.

Doktorandka ve své práci prezentuje původní poznatky, které umožňují kromě svého vědeckého významu také praktickou aplikaci. Podstatné výsledky práce jsou publikovány v odborném tisku. Proto mohu prohlásit, že předložená disertační práce splňuje požadavky na původní vědeckou práci a **doktorskou disertační práci Ing. Jitky Řezníčkové doporučuji k obhajobě.**

Doktorandka **Ing. Jitka Řezníčková** prokázala předloženou doktorskou disertační prací odbornou způsobilost k tvůrčí vědecké práci, velmi dobré teoretické znalosti a schopnost aktivně pracovat s vědeckými metodami a proto doporučuji, aby jí po úspěšné obhajobě doktorské disertační práce byla udělena vědecká hodnost

doktor (Ph.D.).

V Praze 14. července 2021

prof. Ing. Josef Jíra, CSc.